INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 Nº46

BUSCA REALIZADA EM 5 DE JUNHO DE 2020

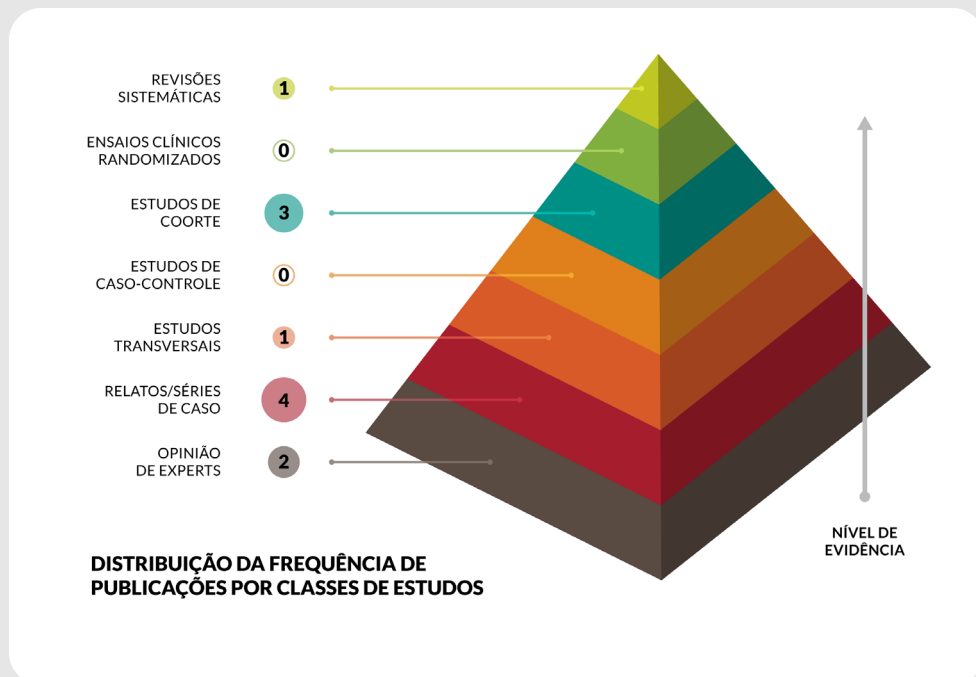
APRESENTAÇÃO:

*O Informe Diário de Evidências é uma produção do Ministério da Saúde que tem como objetivo acompanhar diariamente as publicações científicas sobre tratamento farmacológico e vacinas para a COVID-19. Dessa forma, são realizadas buscas estruturadas em bases de dados biomédicas, referente ao dia anterior desse informe. Não são incluídos estudos pré-clínicos (*in vitro, in vivo, in silico). A frequência dos estudos é demonstrada de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, coortes, entre outros). Para cada estudo é apresentado um resumo com avaliação da qualidade metodológica. Essa avaliação tem por finalidade identificar o grau de certeza/confiança ou o risco de viés de cada estudo. Para tal, são utilizadas ferramentas já validadas e consagradas na literatura científica, na área de saúde baseada em evidências. Cabe ressaltar que o documento tem caráter informativo e não representa uma recomendação oficial do Ministério da Saúde sobre a temática.

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 11 ARTIGOS E 7 PROTOCOLOS

A distribuição da frequência dos artigos por classes de estudos é apresentada segundo a pirâmide de evidências:

DISTRIBUIÇÃO DA FREQUÊNCIA DE PUBLICAÇÕES POR CLASSES DE ESTUDOS

SUMÁRIO

RIBAVIRINA, CLOROQUINA, HIDROXICLOROQUINA, UMIFENOVIR (ARBIDOL), FAVIPIRAVIR, INTERFERON E LOPINAVIR/RITONAVIR.

REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE \ CHINA

Revisão sistemática com meta-análise que avalia a segurança e eficácia do uso de tratamentos antivirais para a COVID-19 em pacientes graves e não graves a partir da análise de evidências de estudos sobre SARS, MERS ou outras infecções virais respiratórias. Essa revisão foi realizada para apoiar diretrizes de práticas clínicas que abordam e oferecem recomendações de antivirais usados atualmente para COVID-19, tais como: ribavirina, cloroquina, hidroxicloroquina, umifenovir, favipiravir, interferon e lopinavir/ritonavir. Os desfechos de eficácia avaliados nos estudos foram: mortalidade, taxa de ventilação mecânica, tempo de permanência na UTI, tempo de hospitalização, resultados virológicos, taxa de progressão da doença ou alívio dos sintomas. Quanto aos desfechos de segurança, foram avaliados a sintomatologia e os eventos adversos graves. Foram selecionados 19 estudos: sete são estudos clínicos randomizados (ECR), 11 são estudos de coorte e um de caso-controle. Os estudos envolviam pacientes com a COVID-19 (n = 12), MERS (n = 2), SARS (n = 4) e influenza (n = 1). As intervenções utilizadas nos estudos incluíram ribavirina (n = 3), hidroxicloroquina (n = 5), favipiravir (n = 3), interferon (n = 3), lopinavir/ritonavir (n = 2), umifenovir (n = 1), ribavirina e interferon (n = 1) e umifenovir e lopinavir/ritonavir (n = 1). Os autores fizeram a avaliação do risco de viés de todos os estudos selecionados. Dos 11 ECRs, quatro eram abertos e foram considerados com baixa qualidade de cegamento, dois desses não tinham sido revisados por pares e, o outro ECR não realizou o cegamento dos profissionais e pacientes. Dois ECRs apresentaram baixo risco de viés, embora um deles não foi revisado por pares. Foi mensurada a qualidade das evidências para os desfechos descritos em cada uma das opções terapêuticas apresentadas, tais como ribavirina, hidroxicloroquina, umifenovir, interferon-α e interferon-β, favipiravir, lopinavir/ritonavir e todos apresentaram qualidade da evidência muito baixa para estes desfechos. Para o desfecho de segurança, com o uso de Lopinavir/Ritonavir na COVID-19 em pacientes não graves, observou-se qualidade de evidência moderada e a incidência de diarreia no grupo de intervenção foi de 6,0% (IC 95% 1,7% a 10,4%), enquanto que no grupo controle não ocorreu esse evento. O ECR com 194 pacientes demonstrou que o lopinavir/ritonavir provavelmente aumenta a náusea (DM 9,5%, IC 95% 3,6% a 15,4%) e vômitos (DM 6,3%, IC 95% 1,4% a 11,2%) e ambos os eventos possuem evidências com qualidade moderada. Os autores concluem que até o momento não existem evidências sobre os benefícios que direcionem para a recomendação de antivirais para tratamento da COVID-19, embora benefícios importantes não tenham sido excluídos para cada terapêutica. Os estudos clínicos randomizados poderão trazer respostas sobre os potenciais benefícios dessa terapêutica na COVID-19.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 13/16 critérios foram atendidos. A revisão sistemática foi bem conduzida, principalmente sobre avaliação do risco de viés. Os autores utilizaram o GRADE a fim de mensurar o grau de certeza das evidências para os desfechos avaliados. Os autores registraram o protocolo da revisão, mas o site referenciado estava indisponível. As estratégias de buscas não estavam descritas no estudo e o documento que o autor referencia estava indisponível. Não foram descritos os estudos excluídos de forma detalhada, bem como os financiadores e os desfechos dos estudos incluídos. Os autores concluem que a principal limitação deste estudo é o nível de evidência de baixa qualidade disponível para informar os benefícios e malefícios dos agentes antivirais disponíveis, o que sugere incerteza sobre seus efeitos. Além disso, muitas das evidências encontradas são de estudos com as doenças MERS e SARS,sendo, portanto, importante ter cautela para extrapolar os achados para a COVID-19.

HIDROXICLOROQUINA E AZITROMICINA

COORTE \ *FRANÇA*

Neste estudo de coorte, 1061 pacientes positivos para SARS-CoV-2 e tratados por pelo menos três dias com hidroxicloroquina (HCQ) (200 mg, três vezes ao dia por dez dias) e azitromicina (AZ) (500 mg, no primeiro dia, seguido de 250 mg por dia durante os próximos quatro dias) foram avaliados quanto ao óbito, desfecho clínico ruim (PClinO) e desfecho virológico ruim (PVirO). A média de idade dos pacientes foi de 43,6 anos (desvio padrão, 15,6 anos). Bom resultado clínico e cura virológica foram obtidos em 973 pacientes em 10 dias (91,7%). Além disso, 1036 pacientes (97,6%) não relataram nenhum evento adverso relacionado ao tratamento. Vinte e cinco pacientes apresentaram eventos adversos leves (sintomas gastrointestinais ou cutâneos, dor de cabeça, insônia e visão turva transitória), mas três tiveram tratamento interrompido. Outros nove pacientes apresentaram prolongamento do intervalo QTc superior a 60 ms, mas nenhum excedeu 500 ms. Dentre os 46 pacientes classificados como PClinO, 8 morreram. Esses óbitos foram relacionados a insuficiência respiratória. O PClinO foi associado a idade avançada (OR 1,11, IC 95%, 1,07–1,15), gravidade da doença na admissão dos pacientes (OR 10,05, IC 95%, 3,16–32,02) e uso de bloqueadores dos receptores da angiotensina II (OR = 18,40, IC 95%: 6,28–53,90). Quando comparados aos pacientes com desfechos clínicos bons, os pacientes do grupo PClinO foram significativamente mais propensos a relatar hipertensão (50%), diabetes (19,6%), doenças das artérias coronárias (19,6%) e câncer (15,2%) ($p < 0,001$). O desfecho virológico ruim foi observado em 47 pacientes (4,4%) e foi associado a uma carga viral maior no momento do diagnóstico ($p < 0,001$). Além disso, esses pacientes eram mais velhos e mais propensos a usar a usar agentes bloqueadores beta seletivos e bloqueadores dos receptores da angiotensina II. Como conclusão, os autores apontam que a administração da combinação HCQ + AZ antes da ocorrência de complicações da COVID-19 é segura e associada a uma taxa de mortalidade muito baixa nos pacientes.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 8/11 critérios foram atendidos. Dois critérios não foram aplicados devido à falta de um grupo comparador. Esta ausência é a principal limitação do estudo. Apesar dos autores mencionarem uma estratégia para lidar com fatores de confusão, nenhum foi identificado. Os autores também relatam que devido ao sobrecarregamento de serviço, alguns pacientes não tinham os dados hospitalares completos.

LOPINAVIR/RITONAVIR

COORTE RETROSPECTIVA \ *CHINA*

Neste estudo retrospectivo, os autores investigaram a cinética viral e os fatores associados à depuração viral durante o tratamento com lopinavir/ritonavir (LPV/Rt), em 64 pacientes com COVID-19 não grave. 49 (76,56%) pacientes receberam o regime de LPV/Rt (400 mg/100 mg, 2x/dia), arbidol (200 mg 3x/dia) e interferon-α (500 UI, inalação de aerossol, 2x/dia), enquanto que 15 (23,44%) pacientes receberam o regime de LPV/Rt e interferon-α, nas mesmas posologias. O tratamento com antibióticos e o suporte de oxigênio foram aplicados em alguns pacientes, quando necessário. Os resultados de RT-PCR, de amostras coletadas em diferentes momentos durante a terapia com LPV/Rt, foram utilizados para caracterizar os padrões de cinética viral desses pacientes, classificando-os em "padrão de depuração viral rápida", ou "padrão de depuração viral tardia". A depuração viral rápida foi definida como RNA viral indetectável em duas semanas, enquanto a depuração viral tardia foi definida como RNA viral que permaneceu detectável após duas semanas. Como resultados, os autores descreveram que todos os 64 pacientes atingiram negatividade do RNA viral e receberam alta do hospital; 48 (75%) pacientes apresentaram depuração viral rápida, enquanto que 16 (25%) apresentaram depuração viral tardia. O padrão de depuração viral não diferiu entre os regimes antivirais com ou sem arbidol (p = 0,092). Em relação à análise dos fatores associados às depurações, a contagem de linfócitos dos pacientes com rápida depuração viral (1,40 [1,20–1,80] × 10^9/L) foi maior, quando comparada aos pacientes com depuração viral tardia (1,00 [0,70–1,47] × 10^9/L) (p = 0,024). A análise logística multivariada revelou que a alta contagem de linfócitos (?1,3 × 10^9/L) é um fator independente associado à rápida depuração viral (OR = 7,62, IC 95%: 1,15–50,34, p = 0,035). Em conclusão, os autores informam que a eliminação viral exibiu diferentes padrões durante o tratamento com LPV/Rt. Defendem que a insuficiência imunológica é responsável pelo atraso na depuração viral, e sugerem que um imunomodulador deva ser considerado para facilitar essa eliminação viral em pacientes com baixa contagem de linfócitos.[3]

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136 SUS MINISTÉRIO DA SAÚDE PÁTRIA AMADA BRASIL GOVERNO FEDERAL

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 03/11 critérios foram atendidos. Trata-se de um estudo observacional realizado com número limitado de casos. Não houve grupo controle no estudo. Não fica claro se a exposição foi medida de maneira válida e confiável. Não fica claro se os fatores de confusão foram identificados e considerados nas análises estatísticas, nem se houve estratégias para lidar com esses fatores de confusão. Não foi informado o tempo de acompanhamento dos pacientes, nem se todos os pacientes completaram esse período de seguimento. Não foram descritas estratégias para lidar com um possível acompanhamento incompleto dos pacientes. Por fim, segundo os próprios autores, a atividade anti SARS-Cov-2 do Lopinavir/Ritonavir ainda permanece incerta. Sendo assim, é possível que a depuração viral observada possa ter sido influenciada por outros fatores, como fatores imunológicos, não avaliados neste estudo. Dessa forma, recomenda-se cautela na interpretação dos resultados apresentados e nas sugestões feitas pelos autores.

INIBIDORES DA ECA E OS BLOQUEADORES DE RECEPTORES DE ANGIOTENSINA 2 (BRA)

COORTE RETROSPECTIVA \ *CHINA*

Neste estudo observacional retrospectivo, os dados de 2877 pacientes foram analisados, a fim de avaliar se o tratamento anti-hipertensivo influencia na mortalidade de pacientes diagnosticados com COVID-19, principalmente quando fármacos inibidores do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA), como os Inibidores da ECA e os Bloqueadores de Receptores de Angiotensina 2 (BRA) são utilizados. O grau de hipertensão e os tratamentos administrados foram estratificados de acordo com o histórico médico dos pacientes, e dos medicamentos administrados antes da infecção por SARS-CoV-2. Dentre os 2877 pacientes hospitalizados, 29,5% (850/2877) tinham histórico de hipertensão. De acordo com os resultados das análises ajustadas para os fatores de confusão, os autores descreveram que os pacientes com hipertensão tiveram um aumento duas vezes maior no risco relativo de mortalidade, em comparação com aqueles sem hipertensão [4,0% *vs.* 1,1%, HR = 2,12, IC95%: 1,17–3,82, p = 0,013]. Pacientes com histórico de hipertensão, mas sem tratamento anti-hipertensivo (n = 140) foram associados a um risco significativamente maior de mortalidade, em comparação com aqueles com tratamento anti-hipertensivo (n = 730) (7,9% *vs.* 3,2%, HR ajustada = 2,17, IC95%: 1,03–4,57, p = 0,041). Em relação ao uso dos inibidores do SRAA, as taxas de mortalidade foram semelhantes entre a coorte de pacientes sob terapia com IECA e BRA (4/183), e aqueles sob terapia anti-hipertensiva sem inibidores do SRAA (19/527) (2,2% *vs.* 3,6%, HR ajustada = 0,85, IC95%: 0,28–2,58) , p = 0,774). No entanto, em uma metanálise de quatro estudos, o resultado mostrou que pacientes sob terapia anti-hipertensiva com inibidores do SRAA (IECA ou BRA) tendem a ter um risco menor de mortalidade (RR = 0,65, IC 95%: 0,45–0,94, p = 0,02). Embora se suspeite que a hipertensão e a descontinuação do tratamento anti-hipertensivo estejam relacionadas ao aumento do risco de mortalidade, nesta análise observacional retrospectiva, os pesquisadores não detectaram nenhum efeito negativo dos inibidores do SRAA em pacientes com COVID-19. No entanto, alertam que os resultados aqui apresentados devem ser considerados exploratórios e interpretados com cautela.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 10/11 critérios foram atendidos. Embora tenha sido mencionada a duração média de acompanhamento dos pacientes (21 dias), não fica claro se todos os pacientes foram seguidos por esse período, nem se foram utilizadas estratégias para lidar com um possível acompanhamento incompleto. Por fim, os próprios autores alertam que uma das limitações do estudo é a possibilidade de não terem incluído todos os fatores de confusão relevantes, caracterizando uma fonte de viés não ajustada. Informam que alguns dados, como eletrocardiograma e ecocardiograma, não foram registrados em detalhes, devido às limitações impostas na ala de isolamento e à urgência de conter a epidemia de COVID-19, e que, embora o estudo tenha incluído 2877 pacientes, o número de pacientes sob terapia com inibidores do SRAA (*n* =183) ou sob outros medicamentos anti-hipertensivos (*n* = 527) foi estatisticamente insuficiente para permitir uma comparação robusta.

HIDROXICLOROQUINA

ESTUDO TRANSVERSAL \ *ÍNDIA*

Trata-se de um estudo retrospectivo transversal realizado na Índia, que utilizou um questionário semiestruturado baseado na Web entre profissionais de saúde negativos e assintomáticos da COVID-19, em uso de profilaxia com hidroxicloroquina para avaliação de efeitos adversos. Dos 166 participantes, pelo menos um evento adverso foi vivenciado por 37,9%, sendo o gastrointestinal o mais comum (30,7%). O risco foi maior nos participantes com menos de 40 anos de idade (OR: 2,44, IC95%: 1,18–5,05) e após a primeira dose de hidroxicloroquina (51,2%, OR: 2,38, IC95%: 1,17–4,84). A profilaxia com hidroxicloroquina foi iniciada sem eletrocardiografia por 80,1% dos profissionais de saúde. Apenas 21,6% das pessoas com doença cardiovascular puderam obter ECG prévio. Os autores concluem que foi observada maior incidência de eventos adversos quando comparados os resultados com estudos envolvendo pacientes em uso prolongado de hidroxicloroquina. Idade menor e primeira dose foram associadas a maior incidência de eventos adversos, embora todos fossem autolimitados. O monitoramento prévio e durante a profilaxia foi inadequado, mesmo entre aqueles com doença cardiovascular e fatores de risco. No entanto, nenhum evento cardiovascular grave foi relatado.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies* 5/8 critérios foram contemplados. Além das limitações inerentes de estudos observacionais, vale ressaltar que os sintomas e uso de medicamentos foram reportados pelos próprios usuários, o que leva a um viés significativo. Os próprios autores reconhecem que os resultados do estudo requerem validação adicional com estudos randomizados e maior tamanho amostral, com maior representação da comunidade não médica.

TALIDOMIDA E METILPREDNISOLONA

RELATO DE CASO \ CHINA

Neste estudo, os autores relatam o caso de uma paciente de 45 anos que foi internada após apresentar cinco dias de tosse, febre, fadiga e diarreia. Após diagnóstico de COVID-19, a paciente iniciou tratamento com lopinavir/ritonavir. No entanto, no segundo dia no hospital (dia 6 da doença), a saturação de oxigênio da paciente diminuiu para 93%. Então foi iniciado um tratamento com cânula nasal com oxigênio a 3 L/min. A gasometria arterial indicou uma deterioração do índice de oxigenação (PaO_2/FiO_2: 220 mm Hg), indicando que a paciente apresentava uma forma crítica da COVID-19. Os testes de laboratório revelaram concentrações aumentadas de proteína C reativa (90,0 mg/L), de citocinas, incluindo IL-6 (102,95 pg/mL), IL-10 (24,84 pg/mL) e IFNIFN-γ (38,16 pg/mL). Devido à exacerbação da doença e à resposta imune agressiva, o tratamento com talidomida (100 mg por via oral a cada 24 horas) e metilprednisolona a curto prazo (40 mg administrados por via intravenosa a cada 12 h por 3 dias e depois reduzida a cada 24 h por 5 dias) foi iniciado em 5 de fevereiro de 2020. Após esse tratamento, as concentrações de citocinas retornaram à faixa normal, incluindo IL-6 (1,24 pg/mL), IL-10 (3,28 pg/mL) e IFNIFN-γ (0,10 pg/mL) em 11 de fevereiro de 2020. Além disso, a condição clínica da paciente melhorou e os testes de SARS-CoV-2 se tornaram negativos. No dia 17 de maio a paciente recebeu alta.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 6/8 critérios foram contemplados. Os autores não descreveram os aspectos demográficos e o histórico de saúde da paciente. Apesar do tratamento bem sucedido, estudos com um número maior de pacientes podem confirmar a eficácia e segurança dessa terapia.

TOCILIZUMABE

RELATO DE CASO \ GRÉCIA

Trata-se do relato de caso de um homem de 68 anos, cujo histórico médico incluía hipertensão e diabetes mellitus tipo 2 bem controlado, em tratamento com agentes antidiabéticos orais e que estava recebendo um antibiótico de amplo espectro (Claritromicina) e um medicamento antiviral (Oseltamivir) por três dias antes da internação hospitalar por COVID-19. O paciente teve que ser entubado poucas horas após a internação e suas características clínicas e exames laboratoriais eram compatíveis com a síndrome de liberação de citocinas. Sua medicação incluiu hidroxicloroquina, azitromicina, antibiótico de amplo espectro (meropenem) e tratamento padrão para pacientes gravemente enfermos. Do dia 3 ao dia 10 de sua hospitalização, ele recebeu anakinra (200 mg 3x/d). 13 dias após sua internação e 3 dias após a interrupção do anakinra, o paciente apresentou piora respiratória e aumento significativo da concentração sérica de dímero-D. Duas ações terapêuticas foram então realizadas: 1) Trombólise com ativador de plasminogênio tecidual recombinante (25 mg de rt-PA por 2 horas, seguidos por 25 mg de rt-PA infundidos nas 22 horas subsequentes) com infusão

de enoxaparina após o rt-PA . 8 horas depois foi administrado 400mg de Tocilizumabe, com tempo de infusão de 2 horas. 12 horas após, as condições clínicas melhoraram, mas duraram apenas 48 horas. Após 35 dias de internação optou-se pela transfusão de plasma convalescente, o que levou à redução da carga viral e redução de parâmetros inflamatórios. Contudo, devido a trombocitopenia e anemia, foi optado por aspiração da medula óssea e diagnosticado com leucemia mieloide aguda. No 45º dia de internação o paciente foi a óbito devido bacteremia por *Pseudomonas aeruginosa* e *Candidaemia*. Os autores argumentam que o uso combinado de tocilizumabe e terapia antitrombótica pode ser eficaz no tratamento da tempestade de citocinas e complicações advindas da COVID-19.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports* 7/8 critérios foram contemplados. Os efeitos adversos dos tratamentos não foram abordados.

CANAKINUMABE

SÉRIE DE CASOS \ *ITÁLIA*

Os autores fizeram uma avaliação retrospectiva de dez pacientes (nove homens brancos e uma mulher branca), internados em um hospital italiano com infecção confirmada por SARS-CoV-2, pneumonia bilateral, hiperinflamação (proteína C reativa sérica ≥ 50 mg/L) e insuficiência respiratória (necessidade de oxigênio suplementar sem ventilação invasiva). Esses pacientes foram tratados com canakinumab, um anticorpo monoclonal humano inibidor de IL-1β, administrado por via subcutânea em dose única de 300 mg, em abril de 2020. Todos os pacientes também receberam hidroxicloroquina (200 mg duas vezes ao dia) e lopinavir-ritonavir (400 mg duas vezes ao dia de lopinavir e 100 mg duas vezes ao dia de ritonavir). O canakinumabe foi bem tolerado e os participantes não apresentaram eventos adversos sistêmicos. A administração de canakinumab foi associada à redução rápida e significativa da proteína C-reativa sérica no dia 1 e no dia 3 e à melhora na oxigenação. Quarenta e cinco dias após a hospitalização, os dez pacientes sobreviveram e receberam alta hospitalar sem limitações físicas ou necessidade de oxigenoterapia. Nenhum paciente desenvolveu neutropenia ou sepse bacteriana. Os autores fizeram uma comparação indireta com outros dez pacientes do mesmo serviço, com os mesmos critérios clínicos e que usaram hidroxicloroquina e lopinavir–ritonavir, mas não o canakinumabe. Em contraste com os pacientes tratados com canakinumabe, esses não tratados tiveram melhora mais lenta na proteína C reativa sérica e na oxigenação. Quarenta e cinco dias após a hospitalização, um paciente foi a óbito e nove receberam alta hospitalar, sendo que um deles ainda necessitava oxigenoterapia. Apesar de limitações, como pequeno tamanho da amostra e a ausência de uma comparação aleatória, os autores consideraram que os resultados, embora preliminares, mostraram um perfil de segurança e eficácia bastante favorável, considerando outros estudos de coorte publicados.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series*, 04/10 critérios foram atendidos. Apesar dos autores referirem que muitas informações se encontram em apêndices, o acesso não está disponível. Não há referência sobre inclusão consecutiva e completa ou apresentação das características demográficas dos participantes. Os autores declaram que houve a melhora dos pacientes e que medicamento canakinumabe é eficaz e seguro, mas não mostram informações quantitativas sobre parâmetros clínicos e laboratoriais ou mesmo realizaram análise estatística. Além disso, os pacientes utilizaram outras medicações que também são experimentais para COVID-19, não sendo possível fazer inferência de segurança e eficácia para o canakinumabe. Para tanto, são necessários ensaios clínicos randomizados e controlados.

HIDROXICLOROQUINA, AZITROMICINA, CEFTRIAXONA, ÁCIDO ASCÓRBICO, ENOXAPARINA

RELATO DE CASO \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Relato de caso de paciente, homem, 82 anos, com histórico de hipertensão e hiperplasia prostática benigna, que deu entrada no pronto-socorro com queixa de sintomas gripais há uma semana e piora da respiração. Ele parecia angustiado, tinha baixa saturação e estava taquipneico. O exame inicial foi significativo para leucocitose com linfopenia, aumento da lactato desidrogenase, procalcitonina, proteína C-reativa e dímero D (39.863 µg/mL). A radiografia de tórax revelou infiltrado alveolar intersticial compatível com pneumonia. Após confirmação por RT-PCR, o paciente foi internado com diagnóstico de pneumonia por COVID-19 e insuficiência respiratória hipoxêmica. Recebeu hidroxicloroquina, azitromicina e ceftriaxona, juntamente com ácido ascórbico, zinco e oxigênio. Devido ao D-dímero anormal, foi realizada angiotomografia de tórax, confirmando os infiltrados bilaterais e embolia bilateral. Os achados levaram à adição de enoxaparina à terapia. No quarto dia de internação, o quadro continuou deteriorando mesmo com anticoagulação terapêutica. O paciente foi transferido para a UTI, onde iniciou o tratamento com vasopressores e foi intubado. Ecocardiograma demonstrou tensão no ventrículo direito e suspeita de piora da embolia, justificando trombólise. Os testes subsequentes foram positivos para anticorpos antifosfolípides, mas negativos para anticoagulante lúpico. O status do paciente melhorou transitoriamente ao ponto do teste de extubação, e o paciente se recusou a ser reintubado. Nos dias seguintes, o curso clínico piorou e o paciente veio a óbito no dia 17 da hospitalização. O objetivo dos autores foi descrever o que parece ser o primeiro caso relatado nos Estados Unidos de apresentação concomitante de embolia pulmonar em um paciente com pneumonia por COVID-19 com resultado positivo para anticorpos anticardiolipina (aCL). Embora seja sabido que infecções graves podem levar a estados pró-coagulantes, como coagulopatia induzida por sepse ou coagulação intravascular disseminada, e processos virais podem levar a expressão transitória de aCLs, ainda não está claro se o novo coronavírus tem um efeito específico sobre a homeostase da coagulação ou um papel direto na produção de aCLs. Os autores, então, levantam a questão de qual seria o momento apropriado para iniciar a anticoagulação em um paciente com COVID-19. De acordo com os autores, o reconhecimento precoce de eventos tromboembólicos e uma intervenção imediata seriam cruciais para o prognóstico. Por fim, os autores encorajam prestadores de serviços de saúde relatar casos de COVID-19 para ajudar a reconhecer tais padrões.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 5 de 8 critérios foram atendidos. O relato de caso não reportou as características demográficas do paciente. Ademais, sua evolução clínica não foi apresentada como uma linha no tempo, sendo confusa em alguns pontos. Por fim, não foram mencionados possíveis eventos adversos dos tratamentos empregados.

HIDROXICLOROQUINA E AZITROMICINA

RELATO DE CASO \ *BÉLGICA*

Na Bélgica, as diretrizes nacionais recomendam o uso de hidroxicloroquina para casos da COVID-19 leves e graves. Os autores descrevem que em sua instituição, nos pacientes que referem o início dos sintomas com menos dez dias e necessitam de suporte de oxigênio, eles administram a hidroxicloroquina (400 mg, 2x/dia no dia 1 e 200 mg, 2x/dia do 2° ao 5°dia) em associação com azitromicina (500 mg no dia 1 e 250 mg do dia 2° ao 5° dia). Os autores reiteram a importância de estar atento aos eventos adversos agudos desse medicamento em uso *off-label* para COVID-19, como anemia hemolítica naqueles com atividade deficiente da glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), prolongamento do intervalo QT, toxicidade hepática, hipoglicemia, epilepsia, interações medicamentosas, entre outras. O relato de caso descrito é sobre um paciente afrodescendente, 65 anos, sexo masculino e admitido no hospital com hipoxemia. Como história prévia, reportou hipertensão e diabetes tipo 2. Nos achados das imagens de tomografia de tórax demonstrou opacidades em vidro fosco disseminadas em cinco lobos com 40% a 50% do parênquima envolvido. O teste foi positivo para SARS-CoV-2 por PCR. A hidroxicloroquina/azitromocina foi iniciada no dia da admissão hospitalar. No dia seguinte foi observada diminuição do valor de hemoglobina para 11,8g/dL. No dia 2, a condição clínica do paciente piorou e ele foi transferido para UTI. No dia 5, a haptoglobulina estava abaixo do nível de detecção, bilirrubina total: 4,4 mg/dl, LDH: 1743, taxa de filtração glomerular (CKD-EPI) [mL/min/1,73 m^2]: 18 e a HCQ foi descontinuada. A atividade da G6PD estava abaixo de 0,2U/g de hemoglobina. O paciente foi intubado por sete dias e submetido à hemodiálise e filtragem veneno-venosa contínua (CVVHDF). Recebeu múltiplas transfusões de sangue. Após 18 dias na UTI, ele foi transferido para uma unidade convencional. No dia 15, após a descontinuação da HCQ, a haptoglobina voltou a ser detectável. A permanência na UTI foi devido à síndrome respiratória aguda grave por COVID-19, hemólise aguda por deficiência de G6PD e insuficiência renal aguda por hemólise. A concentração de hidroxicloroquina estava em 93 mg/L, 30 dias após administração da HCQ. Os autores relatam que já se sabem que há eventos adversos no uso de HCQ em pacientes com deficiência na G6PD e as diretrizes não recomendam o teste de atividade de G6PD antes da prescrição de HCQ. Assim, concluem que os testes da atividade da G6PD devem ser solicitados antes da administração de HCQ a fim de evitar eventos adversos graves.[10]

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports* 8/8 critérios foram contemplados. O relato de caso descrito pelo autor foi bem conduzido e descreve sobre um possível evento adverso grave ao uso da HCQ quando não consideradas as características basais dos pacientes antes de iniciar o uso. Os autores não descreveram de forma clara o período de tratamento com a azitromicina, o que poderia ser um fator de confusão quanto a avaliação de eventos adversos.

DIVERSOS MEDICAMENTOS

REVISÃO NARRATIVA \ *ITÁLIA*

O objetivo desta revisão narrativa é fornecer orientação baseada em evidências e experiências para os médicos envolvidos no atendimento, de baixa a média complexidade, a adultos com COVID-19. Além de orientações gerais sobre a doença e manejo clínico, os autores também trazem uma abordagem sobre as terapias disponíveis que estão sendo utilizadas. Os inibidores de protease (lopinavir/ritonavir; darunavir/ritonavir; darunavir/cobicistat) são opção de tratamento promissor para infecções por COVID-19, com base na eficácia comprovada contra SARS-CoV (em combinação com ribavirina). A evidência clínica, no entanto, permanece limitada. Na literatura, a combinação de lopinavir/ritonavir vem sendo considerada anedótica. Atualmente, três ensaios clínicos randomizados e abertos, que estão registrados no https://clinicaltrials.gov, avaliam o darunavir/cobicistat como uma opção terapêutica potencial para COVID-19. Estudos com cloroquina ou hidroxicloroquina demonstraram atividade antiviral *in vitro* e em modelo animal contra o vírus SARS. Apesar da falta de evidência clara de benefício, a hidroxicloroquina está sendo recomendada para uso *off-label* no tratamento da COVID-19 em alguns países. Os autores citam também a azitromicina; o tocilizumabe; o remdesivir; a metilprednisolona; a enoxaparina sódica e terapia antibiótica. Também propõem dois esquemas terapêuticos possíveis para ambientes de baixa a média complexidade: esquema A com hidroxicloroquina 200 mg 2x/dia ou 3x/dia (ou cloroquina 500 mg 2x/dia) + lopinavir/ritonavir 200/50 mg 2x/dia (ou darunavir/cobicistato 800/150 mg dia ou darunavir 800 mg dia + ritonavir 100 mg dia), e esquema B com hidroxicloroquina 200 mg 2x/dia ou 3x/dia (ou cloroquina 500 mg 2x/dia) + azitromicina 500 mg/dia. A heparina pode ser adicionada a esses esquemas se não houver contra-indicação. Os esquemas podem ser aplicados de 7 a 20 dias de acordo com a evolução clínica. Todos estes medicamentos devem ser avaliados quanto às interações medicamentosas e os efeitos adversos: hidroxicloroquina/cloroquina (prolongamento do QTc, lesões na retina, intolerância glicêmica); azitromicina (prolongamento do QTc); lopinavir/ritonavir (diarreia, náusea, vômito e aumento da amilase e lipase); darunavir/cobicistate ou darunavir + ritonavir (aumento da creatinina, amilase e lipase). O conhecimento baseado em evidências do COVID-19 está evoluindo rapidamente e espera-se que, em um futuro próximo, esteja disponível um tratamento definitivo e mais eficaz.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas disponíveis para avaliação da qualidade metodológica de revisões narrativas. O estudo traz informações sobre a doença, manejo clínico e uma abordagem sobre os tratamentos disponíveis que estão sendo utilizados contra COVID-19. Os autores relatam esquemas terapêuticos baseados em experiência local, sem mostrar evidências ou informações de resultados que os justifiquem.

REFERÊNCIAS

1. Liu W, Zhou P, Chen K, Ye Z, Liu F, Li X, *et al.* **Efficacy and safety of antiviral treatment for COVID-19 from evidence in studies of SARSCoV-2 and other acute viral infections: a systematic review and meta-analysis**. Can Med Assoc J [Internet]. 2020 Jan 1;cmaj.200647. Available from: http://www.cmaj.ca/content/early/2020/06/03/cmaj.200647.1.abstract
2. Million M, Lagier JC, Gautret P, Colson P, Fourniera PE, Amrane S, *et al.* **Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France**. Travel Medicine and Infectious Disease (2020). Doi: https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101738 R
3. DING JG, LI J, HONG L, YU XQ, *et al.* **Viral kinetics and factors associated with rapid viral clearance during lopinavir/ritonavir-based combination therapy in non-severe COVID-19 patients**. European Review for Medical and Pharmacological Sciences 2020; 24: 5788-5796
4. Gao C, Cai Y, Zhang K, *et al.* **Association of hypertension and antihypertensive treatment with COVID-19 mortality: a retrospective observational study**. European Heart Journal (2020) 00, 1–9. doi:10.1093/eurheartj/ehaa433
5. Nagaraja BS, Ramesh KN, Dhar D, Mondal MS, Dey T, Saha S, Khan MA, Rutul SD, Pratik K, Manjula J, Sangeeth TA, Singh V. **HyPE study: hydroxychloroquine prophylaxis-related adverse events' analysis among healthcare workers during COVID-19 pandemic: a rising public health concern**. J Public Health (Oxf). 2020 Jun 3:fdaa074. doi: 10.1093/pubmed/fdaa074. Online ahead of print.
6. Chen C, Qi F, Shi K, Li Y, Li J, Chen Y, *et al.* **Thalidomide combined with low-dose short-term glucocorticoid in the treatment of critical Coronavirus Disease 2019**. Clinical and translational medicine (2020). DOI: 10.1002/ctm2.35
7. Papamichalis P, Papadogoulas A, Katsiafylloudis P, Skoura AL, Papamichalis M, Neou E, Papadopoulos D, Karagiannis S, Zafeiridis T, Babalis D, Komnos A. **Combination of thrombolytic and immunosuppressive therapy for coronavirus disease 2019: A case report**. Int J Infect Dis. 2020 Jun 1:S1201-9712(20)30425-2. doi: 10.1016/j.ijid.2020.05.118. Online ahead of print.
8. Ucciferri C, Auricchio A, Di Nicola M, Potere N, Abbate A, Cipollone F, *et al.* **Canakinumab in subgroup of patients with COVID-19**. Lancet Rheumatol 2020. 2020; Disponível em: https://doi.org/10.1016/
9. Manrique JV, Ghosh K, Boma N. **Anticardiolipin antibodies and COVID-19 - A Case Report from America**. J Med Virol [Internet]. 2020 Jun 4;n/a(n/a). Available from: https://doi.org/10.1002/jmv.26135
10. Maillart E, Leemans S, Van Noten H, Vandergraesen T, Mahadeb B, Salaouatchi MT, *et al.* **A case report of serious haemolysis in a glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient COVID-19 patient receiving hydroxychloroquine**. Infect Dis (London, England) [Internet]. 2020;0(0):1–3. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32496938
11. Pennica A, Conforti G, Falangone F, Martocchia A, Tafaro L, Sentimentale A, *et al.* **Clinical Management of Adult Coronavirus Infection Disease 2019 (COVID-19) Positive in the Setting of Low and Medium Intensity of Care: a Short Practical Review**. SN Compr. Clin. Med. 2020. https://doi.org/10.1007/s42399-020-00333-w
12. Brasil. **Ministério da Saúde**. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Boletim Ética em Pesquisa – Edição Especial Coronavírus (Covid-19). CONEP/CNS/MS. 2020, 1: página 1-página 50

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Departamento de Ciência e Tecnologia. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Ministério da Saúde. **Informe Diário de Evidências – COVID-19 (8 de junho de 2020)**. 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 05/06/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
1	NCT04418518/EUA	Imunoterapia	Plasma convalescente	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	05/06/2020	Weill Medical College of Cornell University; Hamilton Health Sciences Corporation
2	NCT04418128/Coreia do Sul	Anticoagulante	Mesilato de Nafamostat	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	05/06/2020	Gyeongsang National University Hospital
3	NCT04419025/EUA	Expectorante	N-acetilcisteína	Controle	Ainda não recrutando	05/06/2020	Cambridge Health Alliance
4	NCT04419623/País não delcarado	Inibidor de tirosina quinase	TL-895	Placebo	Ainda não recrutando	05/06/2020	Telios Pharma, Inc.
5	NCT04414631/Suiça	Produto biológico	Conestat alfa	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	05/06/2020	University Hospital, Basel, Switzerland; Pharming Technologies B.V.
6	NCT04418531/Itália	Imunoterapia	Anticorpos obtidos de doadores convalescentes	Sem comparador	Ainda não recrutando	05/06/2020	Piero Luigi Ruggenenti; Aferetica; A.O. Ospedale Papa Giovanni XXIII
7	NCT04419610/Reino Unido	Produto biológico	TRV027	Placebo	Ainda não recrutando	05/06/2020	Imperial College London

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/2020	Avaliação da segurança e eficácia clínica da Hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-Cov2 — Aliança COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado.	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
3	25/03/2020	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): Um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/2020	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo Solidarity	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas –
5	01/04/2020	Avaliação de Protocolo de Tratamento COVID-19 com associação de Cloroquina/Hidroxicloroquina e Azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas — HSJ/ Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/2020	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/2020	Aliança COVID-19 Brasil III Casos Graves — Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/2020	Estudo Clínico Fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/2020	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/2020	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
11	04/04/2020	Ensaio Clínico Pragmático Controlado Randomizado Multicêntrico da Eficácia de Dez Dias de Cloroquina no Tratamento da Pneumonia Causada por SARS-CoV2	CEPETI — Centro de Estudos e de Pesquisa em
12	04/04/2020	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de	Sociedade Benef. Israelita Bras. –
13	04/04/2020	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com Covid-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/2020	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
15	04/04/2020	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnostico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) — Coalizão Covid-19 Brasil V — Pacientes não Hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/2020	Ensaio clinico randomizado, duplo cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina versus placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (SP)
17	08/04/2020	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação deHidroxicloroquina e Azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro — Santos — SP
18	08/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação àazitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelovírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
19	08/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
20	08/04/2020	Quimioprofilaxia com cloroquina em população de alto risco para prevenção de infecções por SARS-CoV-2/gravidade da infecção. Ensaio clínico randomizado de fase III	Instituição Instituto René Rachou/
21	11/04/2020	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (covid-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
22	14/04/2020	Novas Estratégias Terapêuticas em Pacientes com Pneumonia Grave Induzida por Sars-Cov-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
23	14/04/2020	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/2020	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
25	14/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) de intensidade leve causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
26	16/04/2020	Impacto do uso de medicações antirretrovirais e da cloroquina sobre a ocorrência e gravidade de	Hospital das Clínicas da Faculdade
27	17/04/2020	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO
28	17/04/2020	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	Unidade de Hemoterapia e Hematologia Samaritano LTDA.
29	17/04/2020	Hidroxicloroquina e Lopinavir/Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUC MG
30	18/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
31	18/04/2020	Estudo clinico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas — UNICAMP
32	21/04/2020	Avaliação do Uso Terapêutico da Hidroxicloroquina em Pacientes acometidos pela forma Leve da COVID-19: Ensaio Clínico Randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop
33	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo — CTTB
34	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos.	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo LTDA
35	25/04/2020	O Uso da Fototerapia de UVB com Banda Estreita na Prevenção de Infecções Virais Hospitalares durante a Pandemia De COVID-19: Um Ensaio Clínico Randomizado e Aberto	Empresa Brasileira De Serviços Hospitalares – EBSERH
36	25/04/2020	Intervenção Percutânea Cardiovascular Assistida por Robô como Estratégia para Reduzir o Risco de Contaminação Intra-Procedimento Pelo COVID-19 e Outros Vírus Respiratórios – Um Estudo Piloto Para Minimizar a Exposição de Pacientes e Profissionais da Saúde ao Ar Exalado Durante a Intervenção	Hospital Israelita Albert Einstein
37	26/04/2020	Estudo clínico de fase i para o uso de células-tronco mesenquimais em pacientes com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA
38	01/05/2020	Eficácia e segurança do tocilizumabe em pacientes com COVID-19 e preditores de gravidade: ensaio clínico randomizado	Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência/SP
39	03/05/2020	Eculizumabe no tratamento de casos graves COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP
40	03/05/2020	A utilização da solução de bicarbonato de sódio no combate da disseminação do SARS-CoV-2/ COVID-19 no Brasil.	Universidade Federal do Acre – UFAC

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
41	03/05/2020	Determinação de fatores de risco, resposta imune e microbioma/viroma na evolução da infecção pelo novo Coronavirus (SARS-CoV-2) em pacientes receptores de transplante de células hematopoiéticas, com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos tratados ou não com hidroxicloroquina e/ou tocilizumabe	Fundação Antonio Prudente
42	03/05/2020	O papel do suporte renal agudo precoce no prognóstico dos pacientes com diagnóstico de COVID 19: um ensaio clínico randomizado	Departamento de Clínica Médica
43	05/12/2020	Eficácia de três protótipos de um dispositivo para redução da dispersão por aerolização em atendimentos odontológicos de urgência em tempos de pandemia de SARS-CoV-2: um ensaio clínico randomizado controlado	União Brasileira De Educação e Assistência
44	05/12/2020	Atenção em Saúde Mental por Teleatendimento para Profissionais de Saúde no Contexto da Infecção SARS-CoV-2	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
45	05/12/2020	Plasma convalescente (PCONV) como terapia de prevenção de complicações associadas a infecção por Coronavírus: ensaio clínico randomizado fase 2 comparando eficácia de plasma imune a SARS-CoV-2 versus controle (plasma convencional) em pacientes adultos diagnosticados com COVID-19	Centro de Hematologia e Hemoterapia – HEMOCENTRO
46	05/12/2020	A fotobiomodulação associada ao campo magnético estático é capaz de diminuir o tempo de permanência em UTI de pacientes com COVID-19: Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, triplo-cego	Associação Dr. Bartholomeu Tacchini
47	15/05/2020	O papel de intervenções de saúde teleguiadas durante a pandemia por COVID-19 no controle glicêmico e na atitude frente à doença em pacientes com diabetes mellitus: um ensaio clínico randomizado	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
48	15/05/2020	Ventilador Eletropneumático- FRANK 5010	Fundação Universidade de Caxias do Sul – FUCS/RS
49	16/05/2020	Estudo de intervenção para avaliação diagnóstica baseada em aspectos clínicos, virológicos e abordagem terapêutica escalonada e multimodal na COVID-19 em pacientes transplantados de órgãos sólidos.	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
50	16/05/2020	Estudo aberto de uso de tocilizumabe em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo associada ao COVID-19: Estudo fase II	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
51	16/05/2020	Estudo controlado de fase iib, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança da ivermectina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
52	19/05/2020	Avaliação do uso de ivermectina associado a losartana para profilaxia de eventos graves em pacientes com doença oncológica ativa e diagnóstico recente de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina
53	20/05/2020	Imunoterapia passiva como alternativa terapêutica de tratamento de pacientes com a forma grave de COVID-19.	Fund. Centro Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais
54	20/05/2020	Plasma Convalescente para Pacientes Críticos com COVID-19	União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer
55	21/05/2020	Ensaio clínico fase 2 para comparar a eficácia e segurança de diferentes doses de Ivermectina em pacientes com diagnóstico de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2)	Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
56	22/05/2020	Suplementação com vitamina d em pacientes com COVID-19: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
57	23/05/2020	Anticorpos na terapia da COVID-19: estudo clínico de fase IIa com plasma de convalescentes e geração anticorpos monoclonais humanos	Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – UNB
58	23/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente da SARS-CoV-2	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR
59	23/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
60	23/05/2020	EFC16844 – Um estudo adaptativo, fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do sarilumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19	Fundação Faculdade Regional de Medicina S. J. Rio Preto

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
61	23/05/2020	Uso do radioisótopo Cobre-64 como um agente teranóstico em pacientes afetados por pneumoniapor COVID-19 em estágio inicial e moderado	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
62	24/05/2020	Utilização do plasma de doadores convalescentes como estratégia terapêutica da COVID-19 no estado do Pará	Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará – Fundação HEMOPA
63	24/05/2020	Desenvolvimento de testes sorológicos nacionais (point-of-care e ELISA) para COVID-19	Universidade Federal de Pelotas
64	25/05/2020	Avaliação da Eficácia e Segurança das Células-Tronco Mesenquimais NestaCell® no tratamento de pacientes hospitalizados infectados pelo vírus SARS-CoV-2 (COVID-19).	Hospital Vera Cruz S. A.
65	25/05/2020	Ensaio clínico randomizado aberto para comparação do efeito do tratamento com cloroquina ou hiroxicloroquina associadas à azitromicina na negativação viral do SARS-CoV-2 em pacientes internados (CLOVID-2 BH)	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
66	25/05/2020	Uso de hidroxicloroquina e azitromicina na abordagem de pacientes com grave acometimento pulmonar por SARS-CoV-2	Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
67	25/05/2020	Estudo de coorte com pacientes suspeitos e/ou confrmados de COVID-19 em tratamento por hidroxicloroquina e azitromicina	Secretaria Municipal de Saúde de Palmeira das Missões – RS
68	25/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – HCPA/UFRGS
69	25/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR.
70	26/05/2020	Tratamento de pacientes com COVID-19 com transfusão de plasma convalescente: Estudo multicêntrico, aberto, randomizado e controlado	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
71	26/05/2020	Estudo de prevalência do Coronavirus (COVID-19) na população de doadores de sangue do centro estadual de hemoterapia e hematologia hemoes e coleta de plasma convalescente para uso no tratamento de pacientes com COVID-19	Secretaria de Estado da Saúde

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
72	27/05/2020	Tratamento com Angiotensina (1,7) em pacientes COVID-19: estudo ATCO	ANGITEC PESQUISA, SERVICOS E DESENVOLVIMENTO LTDA
73	29/05/2020	Ensaio clínico randomizado para avaliação da estratégia de anticoagulação plena em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV2) – COALIZAO ACTION (ACTION – AntiCoagulaTIo*n* cOroNavirus)	SOCIEDADE BENEF ISRAELITABRAS HOSPITAL ALBERT EINSTEIN
75	30/05/2020	O uso de Extrato de Própolis Verde Brasileiro (EPP-AF) em pacientes acometidos por COVID-19: um estudo clínico piloto, aberto, randomizado.	Hospital São Rafael S.A
76	30/05/2020	Homeopatia para o tratamento da COVID-19 na atenção primária	Unidade Saúde-Escola
77	30/05/2020	COVID 19 e secreção vaginal	Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM
78	31/05/2020	Tomografia de coerência óptica para avaliação de síndrome trombo-inflamatória obstrutiva dos vasos pulmonares microvasculares em pacientes com COVID-19: um estudo exploratório.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
79	01/06/2020	Efeitos do uso precoce da nitazoxanida em pacientes com COVID-19	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
80	01/06/2020	Uso de Plasma Convalescente como alternativa no tratamento de Pacientes Críticos diagnosticados com COVID-19	Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia S.A.
81	03/06/2020	Plasma de Convalescente para COVID-19	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
82	03/06/2020	Uso de difosfato de cloroquina, associada ou não com azitromicina, para manejo clínico de pacientes com suspeita de infecção pelo novo coronavirus (COVID-19), acompanhados em um programa de referência para cuidados domiciliares.	Hospital da Baleia/Fundação Benjami*n* Guimarães
83	02/06/2020	Estudo multicêntrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes internados com COVID 19	Associacao Brasileira de Ozonioterapia
84	02/06/2020	Avaliação de Eficácia da Metilprednisolona e da Heparina em pacientes com pneumonia por COVID-19: Um estudo fatorial 2 x 2 controlado e randomizado	Instituto D’Or de Pesquisa e Ensino

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
85	02/06/2020	Estudo controlado de fase IIB, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança do naproxeno em comparação a placebo em associação a azitromicina ou levofloxacina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundacao Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
86	02/06/2020	Vesículas extracelulares de células mesenquimais no tratamento da falência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico duplo-cego randomizado	Faculdade de Medicina – UFRJ
87	02/06/2020	Ventilador de Exceção para a Covid-19 – UFRJ (VExCO)	Hospital Universitário
88	02/06/2020	Estudo piloto prospectivo, braço único, de intervenção com transfusão de plasma de doadores convalescentes de COVID-19 em pacientes portadores de infecção grave por SARS-CoV-2.	Instituto de Ensino e Pesquisas São Lucas – IEP – São Lucas
89	03/06/2020	Estudo controlado randomizado de fase III para determinar a segurança, eficácia e imunogenicidade da vacina ChAdOx1 nCoV-19 não replicante.	Universidade Federal de São Paulo
90	04/06/2020	Estudo clínico para infusão de plasma convalescente no tratamento de pacientes com coronavírus (COVID-19) no estado da Paraíba	Hospital Universitário Lauro Wanderley/UFPB
91	05/06/2020	Efetividade da administração de peróxido de hidrogênio na forma de gargarejo e spray nasal como tratamento auxiliar de pacientes suspeitos e infectados com SARS-CoV-2	Universidade de Passo Fundo
92	06/06/2020	Terapia antitrombótica para melhoria das complicações do COVID-19 (ATTACC)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
93	06/06/2020	Estudo aberto do uso de plasma convalescente em indivíduos com COVID-19 grave	Departamento de Bioquímica da UFRN

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.